



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2012

Bedeutung molekularpathologischer Methoden in der Onkologie

Rössle, M ; Moch, H

Abstract: Die Anzahl von molekularen Untersuchungen in der Histo- und Zytopathologie hat in den letzten Jahren, insbesondere mit zunehmender Bedeutung der sog. personalisierten Medizin bei Krebspatienten, stark zugenommen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen fließen vermehrt in die Pathologieberichte ein, die den behandelnden Ärzten als Grundlage für weitere Therapieentscheidungen dienen. Die wichtigsten molekularen Methoden, die derzeit in der Pathologie eingesetzt werden, werden mit ihren Möglichkeiten und Grenzen vorgestellt

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00761-012-2362-3>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-156308>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Rössle, M; Moch, H (2012). Bedeutung molekularpathologischer Methoden in der Onkologie. Der Onkologe, 18(12):1149-1156.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00761-012-2362-3>

Redaktion

I.A. Adamietz · Herne
W.O. Bechstein · Frankfurt a.M.
C. Doehn · Lübeck
C. Garbe · Tübingen
A. Hochhaus · Jena
W. Lichtenegger · Berlin
M. Untch · Berlin
T. Wiegand · Ulm
C. Wittekind · Leipzig



Punkte sammeln auf...

springermedizin.de/ eAkademie

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH
Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

CME Zertifizierte Fortbildung

M. Rössle · H. Moch

Institut für Klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich

Bedeutung molekular-pathologischer Methoden in der Onkologie

Pathologie und onkologische Entscheidungsprozesse

Zusammenfassung

Die Anzahl von molekularen Untersuchungen in der Histo- und Zytopathologie hat in den letzten Jahren, insbesondere mit zunehmender Bedeutung der sog. *personalisierten* Medizin bei Krebspatienten, stark zugenommen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen fließen vermehrt in die Pathologieberichte ein, die den behandelnden Ärzten als Grundlage für weitere Therapieentscheidungen dienen. Die wichtigsten molekularen Methoden, die derzeit in der Pathologie eingesetzt werden, werden mit ihren Möglichkeiten und Grenzen vorgestellt.

Schlüsselwörter

Molekulare Pathologie · Immunhistochemie · In-situ-Hybridisierung · „Next-generation sequencing“ · Therapieentscheidung

Vom Pathologen werden insbesondere auch Untersuchungen und Aussagen zur hereditären Belastung, zur Prognose und zur Prädiktion gefordert

Molekulare Zusatzmethoden auf Protein-, RNA- und DNA-Ebene erlauben weitergehende und verfeinerte Aussagen

Die Gewebeproben sollten möglichst rasch adäquat fixiert werden

Lernziele

Nachdem Sie diesen Beitrag gelesen haben:

- überblicken Sie die wichtigsten molekularen Methoden, die derzeit in der pathologischen Diagnostik eingesetzt werden,
- kennen Sie die Möglichkeiten und Grenzen dieser Methoden,
- können Sie mögliche zukünftige Entwicklungen im Bereich der molekularpathologischen Diagnostik abschätzen.

Einleitung

In den letzten 3 Jahrzehnten kam es zu enormen Veränderungen des Profils des Faches Pathologie und der Anforderungen an die Pathologen von Seiten der zuweisenden Ärzte und der Patienten. Während früher vom Pathologen fast ausschließlich eine diagnostische Beurteilung des untersuchten Gewebe- und Zellmaterials erwartet und durchgeführt wurde, nehmen in den letzten Jahren Untersuchungen und Aussagen zur hereditären Belastung, zur Prognose und zur Prädiktion, insbesondere im Hinblick auf die zu erwartende Ansprechbarkeit von Therapien, einen zunehmend größeren Stellenwert ein [1, 2].

Als Basis, speziell bei onkologischen Fragestellungen, ist die diagnostische Expertise des Pathologen, basierend auf makro- und mikroskopischen Untersuchungen, weiterhin unerlässlich. Durch den Einsatz verschiedener molekularer Zusatzmethoden auf Protein-, RNA- (Ribonukleinsäure) und DNA-Ebene (Desoxyribonukleinsäure), die inzwischen fast alle am formalinfixierten und paraffin-eingebetteten Material angewandt werden können [3], lassen sich aber in vielen Fällen weitergehende und verfeinerte Aussagen nicht nur zur Ätiologie und Pathogenese, sondern auch zur Prognose und zum erwarteten Therapieansprechen treffen. Insbesondere die zunehmende Verfügbarkeit **zielgerichteter Therapien**, deren Anwendbarkeit in vielen Fällen vom Vorliegen oder vom Fehlen bestimmter Zielstrukturen oder genetischer Veränderungen abhängig ist, hat die Zahl der vom Pathologen geforderten Zusatzinformationen und der damit verbundenen Untersuchungen in den letzten Jahren stark ansteigen lassen.

Im Folgenden werden die wichtigsten molekularen Methoden, die derzeit in der Pathologie eingesetzt werden, mit ihren Anwendungsgebieten, aber auch Limitationen vorgestellt und diskutiert.

Präanalytik

Für eine gleich bleibend hohe Qualität aller molekularen Zusatzuntersuchungen sind eine adäquate Vorbehandlung und Verarbeitung des entnommenen Gewebes unerlässlich. So sollten die Gewebeproben möglichst rasch adäquat fixiert werden, um die unmittelbar nach der Trennung von der Blutversorgung einsetzenden Degradationsprozesse auf Protein-, aber insbesondere auf RNA- und

Relevance of molecular pathological methods in oncology. Pathology and oncological decision processes

Abstract

The number of molecular tests used in histopathology and cytopathology has increased dramatically during the last years in particular as a result of the increasing influence of so-called personalized medicine in oncology patients. The results of these tests are becoming increasingly more integrated into pathology reports and serve the treating clinicians as a basis for further therapeutic decisions. The most important molecular methods currently used in pathology are presented including the capabilities and limitations.

Keywords

Molecular pathology · Immunohistochemistry · In situ hybridization · Next-generation sequencing
Therapeutic decision

DNA-Ebene so gering wie möglich zu halten. Dabei ist in den meisten Fällen bei Biopsien und kleineren Gewebestücken ein sofortiger Transfer in gepuffertes 4%iges Formalin ausreichend. Bei größeren Gewebestücken ist es evtl. sinnvoll, diese durch den Operateur oder den Pathologen vor der Fixierung einschneiden zu lassen.

Ist die Entnahme von Nativgewebe (z. B. für einen intraoperativen Schnellschnitt oder Tumorbank) gewünscht, muss das Material schnellstmöglich (per Kurier) in die Hände des verantwortlichen Pathologen gelangen und von diesem unverzüglich weiterverarbeitet werden.

Nach der grundlegenden morphologischen Beurteilung mit Standardfärbungen (z. B. Hämatoxylin-Eosin) durch den Fachpathologen nimmt dieser eine Auswahl des für weitere Zusatzuntersuchungen geeigneten Materials vor.

Etablierte Methoden

Immunhistochemie

Sie ist die am häufigsten in der Pathologie verwendete molekulare Methode. Dabei werden überwiegend monoklonale Antikörper, die gegen ein genau definiertes Gewebe- oder Zellepitop gerichtet sind, nach entsprechender Vorbehandlung auf einen Gewebsschnitt aufgetragen und anschließend mittels chemischen Chromogenen für die Lichtmikroskopie visualisiert.

In der Krebsdiagnostik kann die Immunhistochemie vielseitig eingesetzt werden: Bestimmte Markerprofile erlauben eine Subtypisierung der neoplastischen Zellen. So lässt sich eine spindelzellige Neoplasie des Magens, die immunhistochemisch für CD117 oder DOG1 positiv ist, eindeutig als gastrointestinaler Stromatumor (GIST) identifizieren. In konventionell morphologisch schwierigen Fällen lassen sich bei nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen Adenokarzinome [positiv für Zytokeratin 7 und TTF1 (thyroidaler Transkriptionsfaktor 1), negativ für Zytokeratin 5/6 und p63] mittels Immunhistochemie von Plattenepithelkarzinomen (negativ für Zytokeratin 7 und TTF1, positiv für Zytokeratin 5/6 und p63) unterscheiden.

Prognostische Aussagekraft kommt der Immunhistochemie beispielsweise im Rahmen der Aufarbeitung von neuroendokrinen Tumoren des Gastrointestinaltrakts zu, wo eine Gradierung aufgrund der proliferativen Aktivität, bestimmt durch die immunhistochemische Darstellung ki67-positiver Tumorzellen, erfolgt.

Ein weiteres Beispiel soll veranschaulichen, dass die immunhistochemische Testung mit einem einzelnen Antikörper sowohl prognostische als auch **prädiktive Bedeutung** haben kann: HER2-positiv Mammakarzinome haben zwar prinzipiell eine schlechtere Prognose, profitieren aber von einer anti-HER2-basierten Therapie (z. B. Trastuzumab oder Lapatinib; [4, 5]).

In nächster Zeit werden immunhistochemische Färbungen vermehrt dazu eingesetzt werden, nicht nur das Vorliegen eines bestimmten Proteins nachzuweisen, sondern auch eine Aussage über die **funktionelle Aktivität** zu treffen. Dazu kommen vermehrt Antikörper auf den Markt, die eine Aussage über den Phosphorylierungs- oder den Mutationsstatus, welche die Funktionsfähigkeit des jeweiligen Proteins entscheidend beeinflussen, erlauben.

Der große Vorteil der Immunhistochemie ist, dass sie sich in den letzten 20 Jahren zu einer Standardmethode entwickelte, die – oft teilautomatisiert – in praktisch allen Pathologieinstituten zur Verfügung steht. Problematisch ist neben der teils fehlenden technischen Normierung und Standardisierung, dass die Auswertung, insbesondere wenn nicht nur eine qualitative (positiv – negativ), sondern eine quantitative (Angabe eines Prozentsatzes) Aussage verlangt wird, einer erheblichen Intra- und Interobservervariabilität unterliegen kann. Ein bekanntes Beispiel ist die Bestimmung des ki67-Proliferationsindex bei Mammakarzinomen, bei dem kürzlich gezeigt wurde, dass eine reproduzierbare exakte Quantifizierung nicht möglich ist [6].

In-situ-Hybridisierung

Bei ihr werden genaue definierte RNA- oder DNA-Sequenzen, die mit einem Fluoreszenzfarbstoff oder einem enzymatischen Chromogen gekoppelt sind, auf einen Gewebeschnitt aufgebracht, wo sie sich an exakt komplementäre Sequenzen in Tumorzellkernen anlagern und anschließend visualisiert werden können. So können Zugewinne und Verluste, aber auch Translokationen von Genen in Tumorzellkernen visualisiert und diagnostiziert werden.

Der Fachpathologe wählt nach grundlegender morphologischer Beurteilung das für weitere Zusatzuntersuchungen geeignete Material aus

Bestimmte Markerprofile erlauben eine Subtypisierung der neoplastischen Zellen

Die Immunhistochemie stellt inzwischen eine Standardmethode dar, mit jedoch teils fehlender technischer Normierung und Standardisierung

Mittels In-situ-Hybridisierung können Zugewinne, Verluste sowie Translokationen von Genen in Tumorzellkernen visualisiert und diagnostiziert werden

Meist ist die Anzahl von Sonden, die gleichzeitig auf einen Gewebeschnitt aufgebracht werden können, limitiert

Mutationsanalysen erlauben Aussagen zur Pathogenese sowie eine Prädiktion des therapeutischen Ansprechens onkologischer Therapien

PCR-basierte Mutationsanalysen sind sehr sensitive, aber auch für potenzielle Kontaminationen sehr anfällige Nachweismethoden

Bei soliden Tumoren wird die In-situ-Hybridisierung am häufigsten in der Diagnostik des Mammakarzinoms zum Nachweis von *HER2*-Amplifikationen („human epidermal growth factor receptor 2“) eingesetzt. Bei Weichgewebesarkomen und hämatologischen Neoplasien ist der Nachweis von Translokationen oft für die Diagnosestellung entscheidend [z. B. Translokation t(11;22)(q24;q12) mit *EWS-FLI1*-Fusionsgen (EWS: Ewing-Sarkom, FLI1: „Friend leukemia integration 1 transcription factor“) bei Ewing-Sarkom; Translokation t(9;22)(q34;q11.2) mit *BCR-ABL1*-Fusionsgen (BCR: „breakpoint cluster region“, ABL1: „Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1“; Philadelphia-Chromosom) bei chronisch-myeloischer Leukämie]. Des Weiteren können auch Viren bzw. virale RNA/DNA in Tumorzellen mittels In-situ-Hybridisierung nachgewiesen werden (z. B. Epstein-Barr-Virus bei Burkitt-Lymphom).

Vorteile der In-situ-Hybridisierung sind der lokalisierte und sensitive **RNA-/DNA-Nachweis im Gewebe**. Nachteilig ist die meist nur limitierte Anzahl von Sonden, die auf einen Gewebeschnitt gleichzeitig aufgebracht werden können. Auch erfordert die Interpretation der Färberegebnisse, insbesondere der fluoreszenzbasierten In-situ-Hybridisierung (FISH), **spezielle Kenntnisse** der auswertenden Person sowie **speziell ausgestattete Mikroskope**.

Mutationsanalysen

Bei praktisch allen Methoden zum Nachweis von Mutationen im Tumorgenom muss zuerst die zu untersuchende Genregion mittels **Polymerasekettenreaktion** („polymerase chain reaction“, PCR) vervielfältigt werden. Dies ist inzwischen für viele Fragestellungen auch aus formalinfixiertem und paraffineingebettetem Material möglich. Anschließend kann das PCR-Produkt mittels verschiedener Techniken (z. B. Sanger-Sequenzierung, Pyrosequenzierung, Gelelektrophorese, Methylierungsassays) auf

- Punktmutationen,
- Insertionen,
- Deletionen,
- Mikrosatelliteninstabilitäten und
- Methylierungsstatus

untersucht werden. Neben den dadurch möglichen Aussagen zur Pathogenese spielen diese Untersuchungen im klinischen Alltag v. a. bei der Prädiktion des therapeutischen Ansprechens onkologischer Therapien eine Rolle. So können verschiedene Mutationen im c-KIT- („v-kit Hardy-Zuckerman 4 feline sarcoma viral oncogene homolog“) und PDGFRA-Gen („platelet-derived growth factor receptor alpha“) bei gastrointestinalen Stromatumoren [7], im EGFR-Gen („epidermal growth factor“) bei Adenokarzinomen der Lunge [8] und im BRAF-Gen („v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1“) bei malignen Melanomen [9] die Wirksamkeit von Tyrosinkinaseinhibitoren sowohl positiv als auch negativ beeinflussen. Bei Kolonkarzinomen kann der Nachweis einer KRAS-Mutation („Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog“) helfen, eine in diesem Fall unwirksame Anti-EGFR-Therapie mit Cetuximab oder Panitumumab zu vermeiden [10].

PCR-basierte Mutationsanalysen sind in der Regel sehr sensitive Nachweismethoden, die allerdings sehr anfällig für potenzielle Kontaminationen sind.

Die vorgestellten Methoden bilden momentan das Rückgrat der beginnenden individualisierten oder **personalisierten Krebsmedizin**, die zum Ziel hat, die spezifischen Charakteristika, die einer individuellen Krebserkrankung zugrunde liegen, zu ermitteln und darauf basierend eine entsprechend adaptierte Therapie anzuwenden [2]. Dieser Behandlungsansatz wird jedoch momentan durch komplexe biologische und ökonomische Faktoren erschwert [11, 12]: Viele der derzeit verfügbaren modernen onkologischen Medikamente greifen sehr punktuell in einen **Zellsignalweg** ein. Dieser attackierte Signalweg ist jedoch in der Regel über meist bis jetzt noch nicht genau bekannte Interaktionen mit anderen Signalwegen verbunden [13, 14]. Dies bedeutet, dass Veränderungen in Genen dieser anderen Signalwege erheblichen Einfluss auf den Erfolg einer *zielgerichteten* Therapie haben können. Andererseits kann auch durch Behandlungsmaßnahmen die Aktivität eines anderen, bislang untergeordneten Signalwegs erhöht werden [15]. Ökonomisch stellt sich das Problem, dass die meisten zielgerichteten Therapien teuer sind, sodass eigentlich entsprechende prädiktive molekulare Untersuchungen des Tumormaterials erfolgen müssten. Durch die erwähnte biologische Komplexität wären aber meist verschiedene Tests notwendig, die ebenfalls rasch an entsprechende Kostengrenzen

stoßen würden. Daher werden derzeit viele Ressourcen in die Entwicklung neuer *Hochdurchsatztechnologien* investiert, die es ermöglichen, tumorspezifische DNA-, RNA-, Protein- und Metabolitenprofile in wenigen oder sogar nur einzelnen Untersuchungen kostengünstig zu erstellen.

Neue Methoden

Beispiele sind das „next generation sequencing“ (NGS) und die Analyse des gesamten Genoms („whole genome analysis“, WGA). Dabei werden im Kontrast zu den traditionellen, oben beschriebenen Sequenzierungsmethoden multiple Gene gleichzeitig untersucht, sodass ein **tumorspezifisches Genexpressionsprofil** erstellt werden kann, das eine noch individueller abgestimmte Therapie ermöglicht.

Einen ersten Schritt in diese Richtung stellen **DNA-Mikroarrays** dar. Dabei werden in einer Untersuchung mehrere Gene von Interesse untersucht. Bekannte Beispiele aus dem Bereich der Mammakarzinomdiagnostik sind MammaPrint® (70 Gene, Agendia BV, Amsterdam, The Netherlands), OncotypeDX® (21 Gene, Genomic Health, Redwood City, USA) oder EndoPredict® (8 Gene, Sividon Diagnostics GmbH, Köln, Deutschland). Allerdings ist es bei dieser Technik nur möglich, bereits bekannte und auch erwartete Aberrationen zu detektieren. Bei den bereits jetzt verfügbaren NGS-Techniken werden dagegen alle Zielgene von Interesse parallel sequenziert. Somit können alle Aberrationen ohne Vorauswahl in diesen Genen detektiert werden. Als weitere Steigerung ist die WGA anzusehen, in der das komplette Genom der interessierenden Zellen sequenziert und typisiert werden kann. Trotz der in diesem Bereich stark sinkenden Kosten ist der Aufwand für diese Untersuchungen jedoch noch zu hoch, sodass diese Technik noch keinen Einzug in die Routinediagnostik gefunden hat und momentan auf wissenschaftliche Fragestellungen beschränkt bleibt. Des Weiteren ist anzumerken, dass mit diesen Verfahren Veränderungen detektiert werden können, deren unmittelbare Relevanz für den Einzelfall häufig nicht bestimmt werden kann.

Rolle des Pathologen

Die vorgestellten molekularen Methoden sind im methodologischen Spektrum vieler Institute für Pathologie verfügbar, werden aber auch von anderen medizinischen und naturwissenschaftlichen Disziplinen genutzt. Der Pathologe kann jedoch aufgrund seiner **morphologischen Expertise**, speziell bei soliden Tumoren, entscheiden, ob die beobachteten Veränderungen bei In-situ-Methoden (Immunhistochemie, In-situ-Hybridisierung) wirklich in den relevanten Tumorzellen und nicht im umgebenden Gewebe vorliegen. Bei den nukleinsäurebasierten Methoden kann nur der Pathologe entscheiden, welcher Teil des Tumors für die Untersuchungen geeignet ist (z. B. genügend neoplastische Zellen bei gleichzeitig wenig entzündlichem Begleitinfiltrat, kein nekrotisches Material).

Pathologen sind zudem gewohnt, **diagnostische Algorithmen** anzuwenden und zu entwickeln [16], in die die molekularen Methoden sinnvoll integriert und evaluiert werden können, um einen alle Aspekte des untersuchten Gewebes umfassenden Bericht zu liefern, der als Grundlage für den onkologischen Therapieentscheid dient.

Bei all den genannten Methoden ist eine strikte Qualitätskontrolle unerlässlich, die Voraussetzung für zuverlässige Testresultate ist. Die meisten pathologischen Institute in Europa nehmen daher an Ringversuchen für die erwähnten molekularen Methoden teil, die von nationalen und internationalen Fachgesellschaften organisiert werden [z. B. QuIP („quality improvement program“) der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, UK-NEQAS („United Kingdom national external quality assessment service“) in Großbritannien]. Des Weiteren wurden in den letzten Jahren die Aus- und Weiterbildung der Pathologen auf dem Gebiet der molekularen Methoden intensiviert und auch in die entsprechenden Weiterbildungsordnungen für Facharztanwärter integriert bzw. spezielle Weiterbildungstitel geschaffen [17, 18].

Die vorgestellten modernen molekularen Methoden sind Chance und Herausforderung für den Pathologen, durch die Integration von „*altmodischer*“ Histologie und *modernen* molekularen Methoden mehr als bisher in enger Zusammenarbeit mit allen beteiligten medizinischen Fachdisziplinen den klinischen Entscheidungsfindungsprozess zum Wohl des Patienten zu beeinflussen.

Zur Prädiktion zielgerichteter Therapien werden tumorspezifische DNA-, RNA-, Protein- und Metabolitenprofile benötigt

Bei den bereits jetzt verfügbaren Techniken des „next generation sequencing“ werden alle Zielgene von Interesse parallel sequenziert

Der Pathologe kann beurteilen, ob die bei In-situ-Methoden beobachteten Veränderungen tatsächlich in den relevanten Tumorzellen lokalisiert sind

Die Aus- und Weiterbildung der Pathologen auf dem Gebiet der molekularen Methoden wurde intensiviert

Fazit für die Praxis

Molekulare Methoden sind aus der modernen pathologischen Diagnostik bei onkologischen Fragestellungen nicht mehr wegzudenken! Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollten vom Pathologen in integrative Berichte eingebunden werden und als Grundlage interdisziplinärer und individualisierter Therapieentscheide dienen.

Korrespondenzadresse



Dr. M. Rössle

Institut für Klinische Pathologie, UniversitätsSpital Zürich
Schmelzbergstraße 12, 8091 Zürich
matthias.roessle@usz.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seinen Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Moch H, Blank PR, Dietel M et al (2012) Personalized cancer medicine and the future of pathology. *Virchows Arch* 460:3–8
- Stricker T, Catenacci DVT, Seiwert TY (2011) Molecular profiling of cancer – the future of personalized cancer medicine: a primer on cancer biology and the tools necessary to bring molecular testing to the clinic. *Semin Oncol* 38:173–185
- Igbokwe A, Lopez-Terrada DH (2011) Molecular testing of solid tumors. *Arch Pathol Lab Med* 135:67–82
- Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al (2006) Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 355:2733–2743
- Hortobagyi GN (2005) Trastuzumab in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 353:1734–1736
- Varga Z, Diebold J, Dommann-Scherer C et al (2012) How reliable is Ki-67 immunohistochemistry in grade 2 breast carcinomas? A QA study of the Swiss working group of breast- and gynecopathologists. *PLoS One* 7:e37379
- Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL (2007) Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet* 369:1731–1741
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al (2010) Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated *EGFR*. *N Engl J Med* 362:2380–2388
- Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB et al (2010) Inhibition of mutated, activated *BRAF* in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:809–819
- Jimeno A, Messersmith WA, Hirsch FR et al (2009) *KRAS* mutations and sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: practical application of patient selection. *J Clin Oncol* 27:1130–1136
- Anonymous (2011) Getting personal. *Nature* 473:253–254
- Luciano JS, Andersson B, Batchelor C (2011) The translational medicine ontology and knowledge base: driving personalized medicine by bridging the gap between bench and bedside. *J Biomed Semantics* 2 [Suppl 2] 2:S1
- Dahinden C, Ingold B, Wild P et al (2010) Mining tissue microarray data to uncover combinations of biomarker expression patterns that improve intermediate staging and grading of clear cell renal cell cancer. *Clin Cancer Res* 16:88–98
- Jones S, Zhang X, Parsons DW et al (2008) Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science* 321:1801–1806
- Carracedo A, Ma L, Teruya-Feldstein J et al (2008) Inhibition of mTORC1 leads to MAPK pathway activation through a PI3K-dependent feedback loop in human cancer. *J Clin Invest* 118:3065–3074
- Dietel M, Sers C (2006) Personalized medicine and development of targeted therapies: the upcoming challenge for diagnostic molecular pathology. A review. *Virchows Arch* 448:744–755
- Bundesaerztekammer (2010) (Muster-)Weiterbildungsordnung 2003 – Fassung vom 25.06.2010. Bundesärztekammer, Berlin
- Lehr HA, Moch H, Christen B et al (2012) Board examination for anatomical pathology in Switzerland: two intense days to verify professional competence. *Virchows Arch* 461:87–92

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: springermedizin.de/eAkademie
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

? Welche Aussage zur Präanalytik bei molekularen Zusatzuntersuchungen in der Pathologie trifft zu?

- ☐ RNA und DNA sind unempfindlich für Degradierungsprozesse.
- ☐ Eine adäquate Fixierung entnommenen Gewebes sollte so rasch wie möglich erfolgen.
- ☐ Der Onkologe kann am besten entscheiden, welches Material für Zusatzuntersuchungen geeignet ist.
- ☐ Für molekulare Zusatzuntersuchungen sollte keine Formalinfixierung erfolgen.
- ☐ Natives Gewebe ist für molekulare Zusatzuntersuchungen ungeeignet.

? Welche Zielstrukturen werden mittels Immunhistochemie untersucht?

- ☐ RNA
- ☐ DNA
- ☐ Ionen
- ☐ Proteine
- ☐ Gene

? Welche Aussage zur Immunhistochemie trifft zu?

- ☐ Immunhistochemie wird nur in spezialisierten Zentren durchgeführt.
- ☐ Technische Normierung ist immer vorhanden.
- ☐ Eine exakte Quantifizierung des ki67-Status bei Mammakarzinomen zeigt eine hohe Reproduzierbarkeit.
- ☐ Aussagen zur funktionellen Aktivität eines Zielmarkers sind nicht möglich.
- ☐ Immunhistochemie wird häufig zur Typisierung neoplastischer Zellen eingesetzt.

? Welche Translokation ist häufig beim Ewing-Sarkom?

- ☐ t(11;22)(q24;q12) – EWS-FLI1
- ☐ t(9;22)(q34;q11.2) – BCR-ABL1
- ☐ t(12;16)(q13;p11) – DDIT3-FUS
- ☐ t(X;18)(p11;q11) – SSX-SS18
- ☐ t(2;13)(q35;q14) – PAX3-FKHR

? Welche Veränderungen lassen sich mit der In-situ-Hybridisierung nachweisen?

- ☐ Methylierungen
- ☐ Phosphorylierungen
- ☐ Amplifikationen
- ☐ Punktmutationen
- ☐ Mikrosatelliteninstabilität

? Welche Aussage zur Polymerasekettenreaktion (PCR) trifft zu?

- ☐ Wenig sensitive Methode
- ☐ Anfällig für Kontamination
- ☐ Untersucht werden Proteine.
- ☐ Muss auf Frischmaterial untersucht werden.
- ☐ Beste Methode für die Visualisierung von chromosomalen Zugewinnen im Tumorzellkern

? Welche Genmutation sollte vor Beginn einer Cetuximabtherapie bei Kolonkarzinomen ausgeschlossen werden?

- ☐ PDGFR
- ☐ c-KIT
- ☐ p53
- ☐ MDM-2
- ☐ KRAS

? Welche Aussage zur personalisierten onkologischen Medizin trifft zu?

- ☐ Sehr kostengünstig
- ☐ Immunhistochemie ermöglicht keine prädiktiven Aussagen.
- ☐ Eingesetzte Medikamente greifen meist punktuell in Signalwege ein.
- ☐ Interaktion von verschiedenen Zellsignalwegen spielt bei Tumorzellen keine Rolle.
- ☐ Prädiktive Tests sollten nur in Ausnahmefälle am Tumorgewebe durchgeführt werden.

? Welche Aussage zu neuen molekularen Methoden trifft zu?

- ☐ Mit DNA-Mikroarrays können in einer Untersuchung mehrere bekannte Genaberrationen untersucht werden.
- ☐ Beim „next generation sequencing“ wird immer nur ein Gen untersucht.
- ☐ Die Analyse eines kompletten Tumorzellgenoms ist technisch in mittelbarer Zukunft nicht möglich.
- ☐ DNA-Mikroarrays können nur zu wissenschaftlichen Zwecken eingesetzt werden.
- ☐ Die Analyse eines kompletten Tumorzellgenoms ist gängige Routinediagnostik in der Tumorphathologie.



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

? Welche Aussage zu molekularen Methoden in der Pathologie trifft zu?

- ☐ Bei molekularen Tests ist eine vorangehende Beurteilung des untersuchten Gewebes durch den Pathologen nicht notwendig.
- ☐ Die Ergebnisse der molekularen Tests sollten im Kontext mit anderen pathomorphologischen Befunden interpretiert werden.
- ☐ Molekulare Methoden spielen in der Aus- und Weiterbildung der Pathologen keine Rolle.
- ☐ Ringversuche – analog zur Labormedizin – haben keine Relevanz in der Qualitätskontrolle molekularpathologischer Methoden.
- ☐ Molekulare Methoden werden innerhalb der Humanmedizin praktisch nur von Pathologen diagnostisch genutzt.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf springermedizin.de/eAkademie verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



e.Akademie – Teilnehmen in 3 Schritten

Als Zeitschriftenabonnent stehen Ihnen in der e.Akademie alle zertifizierten Fortbildungskurse Ihrer Zeitschrift als e.CME (Beitrags-PDF plus CME-Fragebogen) zur Verfügung. Darüber hinaus können Sie Kurse Ihrer Zeitschrift, deren Zertifizierungszeitraum abgelaufen ist, weiterhin für Ihre Fortbildung und persönlichen Wissenscheck nutzen.

So einfach geht's:

➤ 1. Registrieren und einloggen

Um Fortbildungseinheiten in der e.Akademie bearbeiten zu können, müssen Sie sich einmalig mit Ihrer Abonummer registrieren. Sind Sie bereits registriert, können Sie unter *Meine Daten > Abo hinzufügen* Ihre Abonummer hinterlegen. Sie finden diese auf Ihrem Adressetikett.

➤ 2. Beitrag auswählen

Kursübersicht > Kurse meiner Fachzeitschriften auswählen und

den gewünschten Kurs merken oder gleich starten. Der Kurs kann jederzeit unterbrochen und später fortgesetzt werden.

➤ 3. CME-Punkte sammeln

Zu jedem Beitrag gehört ein Fragebogen mit 10 CME-Fragen. Mit 7 richtigen Antworten haben Sie bestanden und erhalten umgehend eine Teilnahmebescheinigung!

Teilnehmen und weitere Informationen unter:
springermedizin.de/eAkademie

Unser Tipp: Noch mehr Fortbildung bietet das e.Med-Komplettpaket. Hier stehen Ihnen in der e.Akademie alle Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin zur Verfügung.

Testen Sie e.Med gratis und unverbindlich unter
springermedizin.de/eMed